

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-092609

(43)Date of publication of application : 02.06.1983

(51)Int.Cl.

A61K 9/00
// A61K 31/12

(21)Application number : 56-191356

(71)Applicant : FUJIMOTO SEYAKU KK

(22)Date of filing : 27.11.1981

(72)Inventor : FUJIMOTO DOTARO
HASE MASAFUMI
KINUGASA TOSHIHIRO
HAMANO FUMIYA**(54) STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF UBIDECARENONE AND ITS PREPARATION****(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain the titled pharmaceutical composition stable to heat and suitable for the preparation of powder, fine granules, granules, tablets, capsules, etc., by mixing ubidecarenone known as a cardiovascular agent, with isopropyl alcohol as a solvent and precipitated silicic anhydride as an adsorbent.

CONSTITUTION: 1pt.wt. of ubidecarenone is dissolved in ≥ 3 pts.wt., preferably ≥ 7.5 pts.wt. of isopropyl alcohol, and the ubidecarenone is adsorbed by adding ≥ 0.5 pt.wt., preferably ≥ 2 pts.wt. of precipitated silicic anhydride to the solution to obtain the objective stable pharmaceutical composition of ubidecarenone. The migration of ubidecarenone with solvent during the drying stage can be prevented and an uniformly adsorbed stable product can be obtained. It can be heated at $\geq 48^{\circ}$ C without causing the formation of spots nor lowering of the titer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—92609

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/00
// A 61 K 31/12

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)6月2日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ ユビデカレノンの安定製剤およびその製法

御所市大字元町493番地64葛城
台団地59号

⑯ 特 願 昭56—191356

⑰ 発 明 者 浜野文也

⑱ 出 願 昭56(1981)11月27日

松原市阿保町4丁目10—28

⑲ 発 明 者 藤本導太郎

⑳ 出 願 人 藤本製薬株式会社

富田林市宮町3丁目2008—11

大阪市阿倍野区天王寺町北2丁
目6番7号

㉑ 発 明 者 長谷雅史

羽曳野市野々上5丁目5—21

㉒ 代 理 人 弁理士 糟谷安

㉓ 発 明 者 衣笠智弘

明 細 書

1. 発明の名称

ユビデカレノンの安定製剤およびその製法

2. 特許請求の範囲

1. ユビデカレノン1重量部に対し軽質無水ケイ酸0.5重量部以上を配合してなるユビデカレノンの安定な製剤。

2. ユビデカレノン1重量部をイソプロピルアルコール3重量部以上に溶解し、この溶液に軽質無水ケイ酸0.5重量部以上を加えて吸着させることを特徴とするユビデカレノンの安定な製剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は低融点であるため製剤化が困難であったユビデカレノンの安定な組成物およびその製剤化方法に関する。

ユビデカレノン、別名コエンザイムQ₁₀、は心臓脈管剤として用いられている公知の化合物で、黄

色ないしだいだい色の結晶性粉末であり、クロロホルム、ベンゼン、四塩化炭素または塩化メチレンに極めて溶けやすく、アセトンまたはエーテルに溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、水またはメタノールにほとんど溶けず、融点は約48℃を示す。

ユビデカレノンは融点が上記のごとく低い為、通常の製剤方法では、製剤工程中あるいは製品において、熱によりユビデカレノンの溶解、凝固が起こり、製剤表面に黄色ないしだいだい色の斑点を生じることがあり、取り扱い上大きな支障をきたすと共に、定量値の低下が認められる。

一般に、低融点物質の安定化法として、従来より吸着化法が知られている。すなわち、油状物質、エキス類を吸着剤に加え、混合し、60～100メッシュの篩を通過させ、粉末化させる方法である。しかるに、ユビデカレノンは室温では結晶性粉末で、48℃以上で油状を呈する為、直接吸着剤と混合して吸着させることができず、ユビデカレノンを溶媒に溶かした後、吸着させ乾燥させる

必要がある。

ところが、クロロホルム、ベンゼン、四塩化炭素、塩化メチレン、アセトン、エーテル等のユビデカレノン溶解させやすい溶媒を用いた場合には、乾燥中にユビデカレノンが溶媒と共に表面に移動し、均一に吸着させることができない。これは、ユビデカレノンが低融点であること、また、油性としての性質が強いことによると思われる。したがって、従来の一般的吸着法をユビデカレノンに適用することは、困難であることが判った。

本発明者らは、かかる欠点を解消し、熱に安定なユビデカレノン製剤を得るべく種々検討した結果、後記するように溶媒としてはイソプロピルアルコール、そして、吸着剤としては軽質無水ケイ酸のみが、他の常用のそれらに比して特異的に安定化に効果があることを知るに至った。すなわち、ユビデカレノンを溶かす溶媒としてユビデカレノンの3倍量以上のイソプロピルアルコール（好ましくは7.5倍量以上）、吸着剤としてユビデカレノンの0.5倍量以上の軽質無水ケイ酸（好まし

くは2倍以上）を用いることにより、乾燥工程中にユビデカレノンが溶媒と共に移動することなく、均一な吸着物が得られ、しかも、この吸着物は、48℃以上に加熱しても斑点を生じることなく、定量値の低下を起こさず安定であることを見だし、本発明に到達した。得られた吸着物は、そのまま散剤、細粒、顆粒とすることができ、更に、錠剤、カプセル剤等に加工し、最終製品とすることもできる。

以下に本発明の実施例の若干をあげ、対照品との比較において、本発明の製剤的效果を説明する：

実施例 1.

ユビデカレノン10gを溶媒イソプロピルアルコール750gに加え、50℃に加熱して溶かし、これに吸着剤として軽質無水ケイ酸150gを加えて吸着させた後、賦形剤として乳糖840gを加えて混合し、0.8mmのスクリーンを用いて押し出し造粒し、25℃で12時間乾燥し、斑点のない黄色の顆粒を得た。

実施例 1. の対照品

実施例 1. の製造方法の内、溶媒として塩化メチレンを用いたものを対照品 1-A とした。だいたい色の斑点のある顆粒であった。実施例 1. の製造方法の内、吸着剤として結晶セルロースを用いたものを対照品 1-B とした。斑点のない顆粒であった。

実施例 2.

ユビデカレノン10gを溶媒イソプロピルアルコール750gに加え、50℃に加熱して溶かし、これに吸着剤として軽質無水ケイ酸200gを加えて吸着させた後、賦形剤として乳糖100g、コーンスターチ40g、アビセル50gを加えて混合し、25℃で12時間乾燥し、斑点のない黄色の粉末を得た。これを1カプセル中200mgでカプセル充填した。

実施例 2. の対照品

実施例 2. の製造方法の内、溶媒としてアセトンを用いたものを対照品 2-A とした。内容物は、だいたい色の斑点のある粉末であった。実施例 2.

の製造方法の内、吸着剤として合成ケイ酸アルミニウムを用いたものを対照品 2-B とした。内容物は、斑点のない粉末であった。

実施例 3.

ユビデカレノン100gを溶媒イソプロピルアルコール750gに加え、50℃に加熱して溶かし、これに吸着剤として軽質無水ケイ酸200gを加えて吸着させた後、賦形剤として乳糖650gを加えて混合し、0.5mmのスクリーンを用いて押し出し造粒し、25℃で12時間乾燥した。得られた細粒剤950gに崩壊剤としてカルボキシメチルセルロース50gを加え、直径6mm、厚さ2.7mm、1錠重量100mgの錠剤を圧縮成形した。斑点のない黄色の錠剤を得た。

実施例 3. の対照品

実施例 3. の製造方法の内、溶媒としてクロロホルムを用いたものを対照品 3-A とした。錠剤の表面は、だいたい色の斑点を生じた。実施例 3. の製造方法の内、吸着剤としてメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いたものを対照品 3-B とし

た。錠剤表面は斑点を生じなかった。

実施例 4.~ 6.

実施例 3.の製造方法に従って、下記の表 1 の処方
で錠剤を製した。

表 1

処方		実施例	4	5	6
主薬	ユビデカレノン		100g	100g	100g
溶媒	イソプロピルアルコール		300g	600g	1000g
吸着剤	軽質無水ケイ酸		50g	500g	800g
賦形剤	乳糖		500g	200g	—
〃	コンスターチ		—	100g	—
〃	ヒドロキシプロピルスターチ		—	50g	—
〃	マンニトール		300g	—	50g
崩壊剤	カルボキシメチルセルロース		50g	50g	50g

実施例 1.~ 6.につき、80℃で1時間^産待試験を行なったところ、本発明による方法では、斑点の発生及び定量値の低下はみられなかった。これに対し、対照品では、斑点の発生及び定量値の低下がみられた。

表 2

	試験開始前		80℃ 1 時間後	
	表面状態	定量値	表面状態	定量値
実施例 1	—	99.7%	—	99.2%
対照品 1-A	+	99.6%	++	87.6%
対照品 1-B	—	100.3%	++	90.3%
実施例 2	— (内容物)	100.1%	— (内容物)	99.7%
対照品 2-A	+(内容物)	99.1%	++(内容物)	93.6%
対照品 2-B	— (内容物)	98.0%	++(内容物)	82.6%
実施例 3	—	100.1%	—	100.1%
対照品 3-A	+	100.1%	++	95.4%
対照品 3-B	—	95.6%	++	81.6%
実施例 4	—	100.0%	—	99.7%
実施例 5	—	99.8%	—	100.6%
実施例 6	—	100.3%	—	100.7%

注) — : 表面に斑点のないもの

+: 表面に小さな斑点のあるもの

++ : 表面に大きな斑点のあるもの

(特許出願人 藤本製薬株式会社)